

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for diltiazem er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

- a) I betragtning af tilgængelige data for **lupus-lignende syndrom** fra litteraturen og spontane rapporter, inklusive tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng og en *positive dechallenge* (symptomerne forsvandt ved seponering), anser PRAC, at en kausal sammenhæng mellem diltiazem og lupus-lignende syndrom i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler indeholdende diltiazem bør ændres i overensstemmelse hermed.
- b) I betragtning af tilgængelige data for lægemiddelinteraktioner fra litteraturen og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme anser PRAC, at en kausal sammenhæng mellem diltiazem og **lægemiddelinteraktion med lomitapid** i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler indeholdende diltiazem bør ændres i overensstemmelse hermed.
- c) I betragtning af tilgængelige data for **nyresvigt** sekundært til nedsat renal perfusion hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel, alvorlig bradykardi eller alvorlig hypotension fra litteraturen, spontane rapporter og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme anser PRAC, at en kausal sammenhæng mellem diltiazem og nyresvigt sekundært til nedsat renal perfusion hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel, svær bradykardi eller svær hypotension i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler indeholdende diltiazem bør ændres i overensstemmelse hermed.
- d) I betragtning af tilgængelige data for **akut nyreskade** sekundært til hypotension ved diltiazem **overdosering** fra litteraturen, spontane rapporter og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme anser PRAC, at en kausal sammenhæng mellem diltiazem overdosering og risikoen for akut nyreskade sekundært til hypotension i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler indeholdende diltiazem bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for diltiazem er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder diltiazem, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattes af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende diltiazem allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.3

En kontraindikation skal tilføjes som følger:

Samtidig brug af lomitamid (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.4

Advarsler skal tilføjes som følger:

Tæt observation er nødvendig hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel, bradykardi (risiko for eksacerbation) eller ved 1. grads AV-blok eller forlænget PR-interval opdaget på elektrokardiogram (risiko for forværring og i sjældne tilfælde for komplet blok).

Tilfælde af akut nyresvigt sekundært til nedsat renal perfusion er rapporteret hos patienter med eksisterende hjertesygdom, især nedsat funktion af venstre ventrikel, svær bradykardi eller svær hypotension. Omhyggelig monitorering af nyrefunktionen anbefales.

- Pkt. 4.5

Interaktioner skal tilføjes som følger:

Kombinationer, der er kontraindiceret af sikkerhedsårsager

[...]

Ivabradin

Samtidig anvendelse af ivabradin er kontraindiceret på grund af den yderligere hjertefrekvenssænkende virkning af diltiazem til ivabradins virkning (se pkt. 4.3).

Lomitapid

Diltiazem (en moderat CYP3A4-hæmmer) kan øge plasmakoncentrationerne af lomitapid ved at hæmme CYP3A4, hvilket medfører øget risiko for forhøjelse af leverenzymmer (se pkt. 4.3).

[...]

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden 'Ikke kendt':

Lupus-lignende syndrom

- Pkt. 4.9

Tegn og symptomer på overdosering skal ændres som følgende:

Den kliniske virkning af akut overdosering kan medføre udtalt hypotension, der kan medføre kollaps og **akut nyreskade**, sinusbradykardi med eller uden isorytmisk dissociation, sinusstop, atrioventrikulære ledningsforstyrrelser og hjertestop.

Indlægsseddel

- Punkt 2

Tag ikke dette lægemiddel

Hvis du i forvejen tager et lægemiddel, der indeholder lomitapid, der anvendes til behandling af forhøjet kolesterol (se afsnittet ”Brug af andre lægemidler sammen med <produkt navn>”).

Brug af andre lægemidler sammen med <produkt navn>

Brug ikke dette lægemiddel og fortæl din læge, hvis du tager:

Lægemidler der indeholder lomitapid, der anvendes til behandling af forhøjet kolesterol. Diltiazem kan øge koncentrationen af lomitapid, hvilket kan øge sandsynligheden og sværhedsgraden af bivirkninger relateret til leveren.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge eller apotekspersonalet før du tager <produkt navn>

Hvis du tidligere har haft hjertesvigt, har nyopstået åndenød, langsom puls eller lavt blodtryk. Tilfælde af nyreskade er set hos patienter med disse tilstande, og det kan derfor være nødvendigt, at din læge overvåger din nyrefunktion.

- Punkt 3

Hvis du har taget for meget <produkt navn>

Kontakt straks lægen eller skadestuen, hvis du har taget for mange tabletter. Tag lægemiddelpakningen med dig, så lægen ved, hvad du har taget. Følgende virkninger kan indtræde: Følelse af svimmelhed eller svaghed, sløret syn, smerter i brystkassen, åndenød, besvimelse, en usædvanlig hurtig eller langsom puls, sløret tale, forvirring, **nedsat nyrefunktion**, koma og pludselig død.

- Punkt 4

Bivirkninger

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

En tilstand, hvor kroppens eget forsvarssystem angriber normalt væv, hvilket medfører symptomer som hævede led, træthed og udslæt (kaldet lupus-lignende syndrom).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2023
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12. marts 2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11. maj 2023